

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

499

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre CHARDON

né le 15 Janvier 1914 à THONON-LES-BAINS

ESSAI

sur

LE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES
PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre CHARDON

né le 15 Janvier 1914 à THONON-LES-BAINS

ESSAI

sur

LE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie.....	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFÉNEAU.
Thérapeutique.....	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	CLERC.
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBERDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	Maur. VILLARET
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Glovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.	FEY.....	Urologie.
BARIETY.....	Pathologie médicale.	FUNCK.....	Pathologie chirurgicale.
BENARD Henri...	Pathologie médicale.	GAILLARD.....	Parasitologie.
BERNARD Et....	Pathologie médicale.	GASTINEL.....	Bactériologie.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.	DE GAUDART ..	
BOULIN.....	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD.....	Histologie.	GAYET.....	Physiologie.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	DE GENNES ..	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.....	Pathologie médicale.	GIROUD.....	Histologie.
COSTE.....	Pathologie médicale.	HAGUENAU.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.	HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.



MM.

HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LAVER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiâtrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.

MM.

MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETITDUTAILLIS ..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT ..	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUÉNU	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
de la Préfecture de Police.
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSEDES

*Chargé de cours d'Hygiène
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin, Inspecteur des Epidémies
à la Préfecture de Police
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a guidé dans son élaboration. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A NOS MAÎTRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOANNON.

MONSIEUR LE DOCTEUR NAVARRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR CLERC.

MONSIEUR LE DOCTEUR NEVEU.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET,

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE DOCTEUR FREDET

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet.

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÈNÉGAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE

MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÖEPER

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON (*in memoriam*).

Essai sur le traitement des brucelloses par les dérivés sulfamidés

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La fièvre ondulante est cliniquement une maladie récente. L'agent causal d'une fièvre qui semblait localisée à l'île de Malte a été découvert par Bruce, il y a un peu plus de 50 ans.

On a depuis assisté à une extension rapide à tout le bassin méditerranéen de cette maladie souvent difficile à individualiser par la seule clinique. Les recherches multiples faites dans les années qui suivirent nous ont mieux fait connaître cette maladie, facilitant son diagnostic par des méthodes de laboratoire, mettant en évidence de nombreux cas nouveaux, permettant une étude plus complète de son épidémiologie, la mise en relief du rôle de la chèvre, etc...

Les travaux de Miss EVANS révélèrent plus tard l'analogie qui existe entre le *brucella melitensis* et le bacille de Bang ; ils laissaient prévoir la possibilité d'une maladie humaine due à ce microbe. On a, en effet, assisté à l'apparition d'une fièvre ondulante

d'origine bovine analogue à la première aux Etats-Unis, au Danemark, etc...

On tend ainsi à confondre sous ce terme clinique de fièvre ondulante ces brucelloses dont l'aspect clinique et évolutif n'est pas essentiellement différent ; ces brucelloses de deux origines s'observent simultanément en France où la maladie due au bacille de Bang semble devoir présenter une plus grande fréquence que celle (6 %) retrouvée par le laboratoire.

L'utilisation des méthodes biologiques de diagnostic, la recherche, le dépistage de cette fièvre ondulante nous ont fait assister à une extension lente mais considérable de la maladie. Dans les pays scandinaves, cette maladie méconnue autrefois est actuellement considérée comme d'une fréquence comparable à celle de la fièvre typhoïde (KRISTENSEN). En France, le nombre des cas étudiés se montre de plus en plus grand (3 à 4.000). Son aire d'abord juxtaméditerranéenne occupe actuellement presque toute la France où seule la Bretagne semble rester indemne. La brucellose humaine paraît d'ailleurs d'autant plus fréquente qu'on a les regards attirés vers elle et que les moyens de diagnostic sont plus aisés, plus rapides et plus sûrs : c'est ainsi qu'on connaît actuellement une variété infinie de formes de cette fièvre dont le diagnostic précoce, même dans sa forme typique ondulante, est d'ailleurs difficile.

L'importance sociale de cette maladie ne tient pas seulement à sa fréquence et à l'accroissement de celle-ci, mais aussi au caractère spécial de son évolu-

tion. En effet, la maladie est assez rarement mortelle, elle est souvent grave, presque toujours sérieuse, souvent prolongée. Elle entraîne en tous cas une asthénie prolongée, une convalescence longue, la guérison spontanée ou non étant toujours grevée de l'hypothèque d'une rechute.

Nous connaissons donc mieux actuellement cette maladie, son agent causal, des réactions biologiques multiples, les animaux transmetteurs, les divers mécanismes de transmission, toutes ces questions s'étant d'ailleurs étendues et compliquées. VIOLLE aurait-il cependant raison d'écrire : « ce mal a ceci d'étrange, d'imprévu, qu'il est impossible de l'arrêter ? ». En effet, la connaissance plus précise de son épidémiologie n'a pas encore permis l'établissement d'une prophylaxie suffisante. Il serait donc fort important, et c'est le point de vue qui nous intéresse, d'avoir à notre disposition une thérapeutique efficace. Le manque d'ancienneté de notre connaissance de la maladie ne nous permet pas de posséder une thérapeutique empirique ; d'autre part, il n'existe pas encore de méthode biologique entièrement satisfaisante. Les études thérapeutiques se sont donc poursuivies dans les voies les plus diverses. La seule multiplicité des méthodes curatives actuellement utilisées tendrait à faire douter de la totale efficacité d'une seule. En fait, à côté de brillants résultats, bien des méthodes présentent autant, sinon plus de résultats peu probants ou d'échecs. On recherche donc toujours des thérapeutiques nouvelles. Malgré les difficultés

qu'apportent à cette étude le manque de recul et l'évolution constante de la question, il nous a paru intéressant d'essayer de rapporter l'une des dernières méthodes en date et peut-être l'une de celles qui ont le plus d'avenir.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS

Le traitement chimiothérapique des maladies microbiennes n'existait pour ainsi dire pas avant 1935. Certes, çà et là de vagues indications laissaient prévoir que tôt ou tard les chimistes seraient sur la voie d'une véritable chimiothérapie antimicrobienne, mais c'était tout. (LEVADITI.)

C'est alors que DOMAGK, à la suite des recherches chimiques de HÖRLEIN, de MIETSCH et KLARER, exposa les remarquables résultats qu'il avait obtenus dans l'infection streptococcique expérimentale avec un produit colorant, la sulfamido-chrysoïdine. On constata peu après l'effet thérapeutique non moins remarquable que ce sulfamidé azoïque exerçait sur divers processus streptococciques, tels que l'érysipèle, certains phlegmons, etc... Les résultats obtenus et sa faible toxicité assurèrent rapidement une large utilisation de cette médication nouvelle sous forme de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (Prontosil en Allemagne, Rubiazol en France), puis Azoïque IV de Girard, carboxysulfamidochrysoïdine ou Rubiazol C. Ce dernier fut expérimenté en France,

par LEVADITI et VAISMAN. Ces corps colorés très actifs, « *in vivo* », sont dépourvus de propriétés microbiocides « *in vitro* ».

FOURNEAU et ses collaborateurs, M. et M^{me} TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, s'appliquèrent à rechercher la partie active de ces corps et démontrèrent que l'efficacité du médicament résidait dans le noyau sulfamidé, émettant l'hypothèse d'une coupure s'effectuant dans l'organisme de la molécule du Pron-tosil en deux fragments : l'aminophénylsulfamide et le triaminobenzène. Ils proposèrent donc un corps de formule simplifiée, non colorant, le paraminophénylsulfamide, 1162F. A ce corps il fut reconnu, tant en France, qu'à l'étranger, une activité antiseptique considérable, *in vitro* et *in vivo*, et polyvalente : il agit non seulement sur le streptocoque, mais aussi sur le gonocoque, le méningocoque, etc... Depuis bientôt trois ans, les recherches expérimentales, les observations se sont multipliées, apportant aux médecins de nouveaux produits, de nouvelles indications, de plus en plus précises, plus encourageantes. C'est ainsi qu'en France, on utilisa d'abord un dérivé benzylé, le benzyl-paramino phényl sulfamide (septazine, 46 R. P.), alors qu'à l'étranger, dans les pays anglo-saxons, on utilisait la p. amino phényl sulfamide sur une très grande échelle, pour les affections microbiennes les plus diverses. Récemment, à la suite de travaux anglais (EWINS et PHILIPS), la chimiothérapie antimicrobienne s'est enrichie d'un nouveau produit contenant un noyau pyri-

dique dans sa molécule, le α (p. amino phénylsulfamido) pyridine, corps 693 M. B., Dagénan. Ce médicament a une action comparable à celle des corps antérieurement utilisés sur le streptocoque, le méningocoque, mais il serait plus spécialement actif sur le gonocoque (DUREL) et le pneumocoque ; il serait surtout d'une toxicité moindre.

Il existe de très nombreux autres corps de cette série sulfamidée ; on a ainsi recherché des corps ayant une activité plus grande, ou une activité spécifique, des corps d'une toxicité moindre ou des dérivés solubles permettant l'utilisation de la voie parentérale.

Signalons enfin que les expérimentateurs anglais (BUTTLE) et français (FOURNEAU) ont pu mettre en lumière les propriétés antiseptiques d'une nouvelle série de dérivés organiques du soufre, les sulfones dérivés de la p. diaminodiphénylsulfone, dont le noyau sulfamide ne fait pas partie.

Nomenclature

1. — SO^2NH^2 1162 F para. amino phényl sulfamide

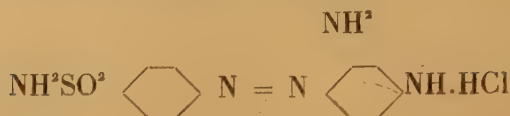


NH^2

(septoplix, néococcyll, etc.) utilisé à l'étranger sous le nom de sulphonamide P, sulfanilamide, Prontosil album (souvent Prontosil sans préciser) etc...

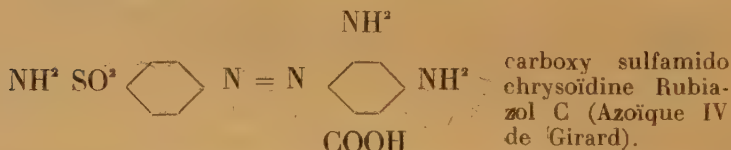
On l'emploie per os, ou en solutions injectables peu utilisées, sauf dans certains cas spéciaux, méningites, etc...).

2. — Dérivés sulfamidés colorés.



Chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine connu d'abord sous le nom de Prontosil. Prontosil rubrum. Prontosil flavum. Rubiazol, Streptozone.

Ce produit se donne uniquement par la bouche, il en existe un dérivé soluble injectable par voie intramusculaire.



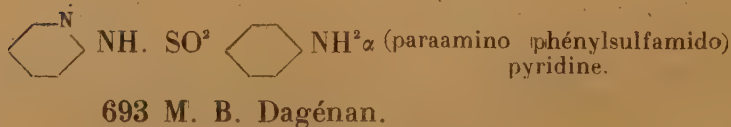
Ce dernier semble se décomposer plus vite que les autres azoïques ; il ne passe pas dans les urines à l'état de matière colorante.

3. —



Il existe un autre dérivé du même type, soluble, injectable par voie intraveineuse, la soluseptazine.

4. —



Il s'administre per os ; il en existe une forme injectable.

Il nous paraît intéressant de distinguer avec FOURNEAU 2 séries entre ces divers dérivés du 1162F que nous avons vu utiliser dans le traitement des brucelloses. Dans la première, nous ferons rentrer les corps où la fonction sulfamide reste intacte, la modification ayant été apportée à la fonction aminée fixée sur le noyau. A la deuxième série appartiennent des corps tels que le Dagénan où la fonction aminée ne subit pas de modifications, alors que celles-ci portent sur la fonction sulfamide.

Les sulfamides dans la fièvre ondulante

A notre connaissance, c'est en France, que furent publiés les premiers succès obtenus à la suite de l'utilisation dans la fièvre ondulante des dérivés sulfamidés. A la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, CORONAT a rapporté, dès février 1936, un cas de fièvre de Malte traitée avec succès par le rubiazol. Puis GROUËS, en novembre 1936, présente plusieurs autres cas ; THÉVENET, en décembre 1936, rapporte un cas de guérison rapide par le rubiazol.

BÉTHOUX, GOURDON et ROCHEDIX ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en mai 1937, un cas de guérison clinique par le rubiazol, puis en novembre 1937 un cas de guérison clinique et bactériologique (au moins apparent) par la septazine.

De même, de nombreuses observations ont été

publiées à l'étranger (BERGER et SCHMETZ, KATO, LANE) de guérisons rapides de fièvre ondulante dues au bacille de Bang, traitées par le prontosil. En 1938, en Angleterre, en Amérique, on poursuivait l'étude systématique du 1162F ou des corps semblables dans les affections les plus diverses. C'est ainsi qu'apparaissent de très nombreuses observations cliniques, des travaux expérimentaux sur l'action dans les brucelloses des dérivés sulfamidés. Récemment, en France, cette thérapeutique semble également s'être étendue. Enfin, nous-mêmes apportons quatre cas originaux, l'un observé par CAMBESSÉDÈS, l'autre observé par OPPENHEIM, enfin 2 cas personnels dont un observé avec DI MATTEO, de fièvre ondulante traitée par les sulfamides, en particulier le dérivé pyridique. Remarquons dès maintenant que les essais en France ont surtout porté sur les dérivés du type rubiazol ou septazine. Nous avons terminé ce travail, lorsque nous avons appris, qu'au Congrès d'Oran, sur les brucelloses, la question du traitement par les sulfamides avait été étudiée par ANDUZE ACHER : les conclusions de son rapport sont favorables.

CHAPITRE III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

EXPERIMENTATION GENERALE

Il n'est pas dans nos intentions de faire une revue générale des résultats obtenus dans l'expérimentation faite sur les divers sulfamidés, question complexe et encore en évolution. Rappelons seulement certains faits qui paraissent bien établis par l'expérimentation sur le streptocoque. Le prontosil inactif « in vitro » semble agir dans l'organisme à la suite de la formation de sulfamide : on peut retrouver celui-ci, le doser et l'isoler à l'état cristallisé du sang et de l'urine des malades et des animaux traités par la sulfamido-chrysoïdine. Le sulfamide (1162F) est actif « in vitro » et « in vivo » : les concentrations employées dans les cultures sont du même ordre de grandeur que celles qu'on trouve dans le sang et le liquide céphalorachidien des animaux traités. L'état réfractaire à l'infection streptococcique créé chez la souris par le 1162F est en rapport avec cette concentration et disparaît dès que le produit est éliminé, l'animal redevenant alors aussi sensible à une nouvelle infection qu'un animal neuf.

Le 1162F est d'une activité « in vivo » beaucoup plus grande que le prontosil, également plus polyvalente : ainsi, le pneumocoque, le méningocoque et surtout le gonocoque restent peu sensibles ou insensibles à la thérapeutique par la chrysoïdine. Il s'agit là de microbes beaucoup plus résistants que le streptocoque à l'action médicamenteuse. Cette différence d'activité peut s'expliquer par l'insuffisance de la vitesse de coupure dans l'organisme de la molécule de chrysoïdine (la différence est plus accentuée par l'introduction par voie sous-cutanée : la coupure s'effectuant là plus lentement que dans l'intestin).

Un fait est très important : il existe un très grand écart entre la dose utile et la dose toxique pour l'animal. Des doses trop fortes amènent chez celui-ci des phénomènes d'intoxication du système nerveux (à type d'athétose), puis la mort. Notons qu'en cette matière, il est tout à fait impossible de conclure de l'animal à l'homme, d'un organisme sain à un organisme malade, que d'ailleurs la toxicité semble augmenter assez rapidement quand on s'élève dans l'échelle animale.

Les résultats des recherches faites sur l'absorption, la diffusion dans l'organisme et l'élimination du médicament, sont particulièrement intéressants. Chez un chien qui reçoit par voie buccale 10 cg. par kg. de paramino phénylsulfamide, on trouve dans le sang, une heure après, 4 mg. environ par 100 cc. de sang, dans les 2 à 3 heures, 10 mg. A partir de la troisième heure, la concentration diminue pro-

gressivement et au bout de 24 heures la totalité du produit est éliminée. L'absorption est donc complète en 3 heures, par le tractus gastro-intestinal. De ce fait résulte la règle de donner le médicament par doses fractionnées toutes les 6 heures par exemple. La diffusion dans l'organisme est rapide, le sulfamide est réparti presque uniformément dans tous les tissus. Le sulfamide apparaît un peu plus lentement dans le liquide céphalorachidien que dans le sang, et le produit est également éliminé au bout de 24 heures.

L'élimination du 1162F se fait presque complètement par les reins et on le retrouve dans les urines soit sous forme libre, soit sous forme de dérivé acétylé.

Les autres dérivés, en particulier les dérivés colorés, sont éliminés en partie sous forme de sulfamide libre ou acétylé, une autre partie restant inchangée.

Quel est le mécanisme de cette action du sulfamide ? Pour la plupart des auteurs (FOURNEAU et ses collaborateurs, LONG, etc.), cette action serait directe, bactériostatique. En effet, cette action sur le développement des microbes peut être mise en évidence in vitro sur les cultures de microbes, sur le sang d'homme ou d'animal traité, sur le sang normal additionné de sulfamide. On observe un parallélisme entre l'action microbicide du sang et les quantités de sulfamide contenues dans ce dernier, dosables par des méthodes chimiques (TRÉFOUËL).

Le sulfamide agirait-il plutôt par neutralisation

des toxines secrétées par les microbes (OSGOOD) ? Il ne le semble pas (LONG, BUTTLE, etc.).

Cependant, dans un organisme infecté, une telle action antiseptique directe n'est évidemment pas seule en jeu.

LEVADITI attache une grande importance au rôle joué par les leucocytes. Mais s'agirait-il là d'une action élective sur les globules blancs, entraînant l'exaltation de leur pouvoir de phagocytose, ou d'une réaction normale de l'organisme qui tend à se débarrasser de germes affaiblis dans leur agressivité ou dans leur pouvoir de multiplication ? Cependant, ni la splénectomie, ni le blocage du système réticulo-endothélial n'empêcheraient l'action protectrice du sulfamide. Insistons sur l'intérêt d'une telle question dans la recherche de la thérapeutique d'une infection telle que la brucellose, dont un des éléments caractéristiques semble bien être une atteinte spéciale des phagocytes traduites par le syndrome sanguin de leucopénie avec diminution des polynucléaires.

Action du sulfamide dans la brucellose expérimentale

De nombreux auteurs, anglais et américains surtout, se sont attachés à l'étude du 1162F dans l'infection expérimentale par le *Brucella abortus* et cette expérimentation a donné des résultats fort intéressants.

Les premières études de MONTGOMERIE avaient

donné des résultats très favorables : l'auteur avait inoculé à des cobayes, une culture de Br. abortus et environ 4 semaines plus tard commencé un traitement par le sulfamide de 100 à 200 mg. par jour pendant 12 jours. Chez 3 sur 4 des animaux ainsi traités, sacrifiés 10 jours plus tard, l'ensemencement des tissus restait sans résultat. CHINN a obtenu des résultats plus favorables encore, puisqu'il était impossible de démontrer l'infection dans le groupe des animaux traités. Mais il avait commencé le traitement 2 heures après l'inoculation, donnant 100 mg. du médicament par jour pendant 1 mois et sacrifiant l'animal à la fin du traitement.

Malgré certains résultats contradictoires, il semblait donc bien que le paramino phénylsulfamide ait une action in vivo dans la brucellose expérimentale. WILSON et Irène MAÏER ont repris tout récemment cette question et il semble que l'on puisse tirer de leur expérimentation des conclusions intéressantes. Sans entrer dans le détail des expériences, il nous paraît utile d'en rapporter un bref résumé.

Les auteurs ont pratiqué deux séries d'inoculation par injection intramusculaire de culture virulente de *Brucella abortus* à des cobayes.

Dans une première série, 3 catégories d'animaux ont été traitées de façon différente. Dans une première catégorie (A), les animaux ont reçu par la bouche 100 gr. de sulfanilamide pendant 5 jours — le traitement ayant été commencé 3 jours après l'inoculation. Une partie de ces animaux a été sacrifiée une

semaine après la fin du traitement, une autre partie, une quinzaine de jours plus tard. La catégorie B a reçu 10 jours après l'inoculation 100 mg. par la bouche tous les jours pendant 10 jours. On en sacrifie une partie 1 jour après, le reste 1 semaine plus tard. La catégorie C enfin reçoit 150 mg. par jour de sulfamide en 2 fois, pendant 10 jours, ce traitement étant commencé 17 jours après l'inoculation. On en sacrifie de même une partie un jour après la fin du traitement, le reste 1 semaine plus tard.

L'étude macroscopique des organes, l'ensemencement et la numération des colonies obtenues, l'examen des réactions d'agglutination ont donné des résultats fort intéressants, par comparaison aux animaux de contrôle. Cependant, chez aucun des animaux traités, l'ensemencement de la rate n'est resté stérile. D'ailleurs si les lésions anatomiques étaient moins importantes, les colonies microbiennes beaucoup moins nombreuses, les variations du taux d'agglutination paraissaient de plus en plus favorables de A à C, il faut noter que chez les animaux de contrôle la maladie semblait évoluer vers la guérison. Les auteurs ont donc fait une nouvelle série d'expériences dans lesquelles ils ont utilisé des animaux plus gros (de 4 à 600 gr.), auxquels ils ont fait une inoculation moins importante ; ils commencèrent le traitement plus tard, sept semaines plus tard. Dans le lot A, ils font un traitement de 1162F, 200 mg. par jour par la bouche pendant 2 semaines. Dans le

lot B, un traitement de 200 mg. par jour, pendant 4 semaines.

C, 400 mg. en 2 doses pendant 3 semaines

D, 400 mg. en 2 doses pendant 5 semaines

Notons qu'un des animaux de ce dernier groupe est mort avec des symptômes d'intoxication : c'est seulement dans ce lot que l'ensemencement de la rate est resté négatif. Cependant l'amélioration sur tous les autres points était très nette. Il semble donc que le sulfamide exerce une action favorable assez importante sur l'évolution et la gravité de la brucellose expérimentale, quelle que soit la modalité d'application de cette thérapeutique. Cette action semble être conditionnée essentiellement par la dose employée, d'autant plus considérable que cette dernière est plus forte et administrée plus longtemps. Mais pour obtenir une guérison bactériologique, il est nécessaire de faire un traitement intense et prolongé pendant quelques semaines à une dose approchant la dose toxique.

Ces résultats sont fort intéressants : il est inutile d'insister sur la difficulté de conclure d'une maladie expérimentale de l'animal à la maladie humaine si polymorphe. On peut cependant concevoir que dans le traitement de la fièvre ondulante humaine, une dose moins brutale que celle-ci soit nécessaire pour obtenir une guérison, sinon une stérilisation complète du germe « in vivo ». Notons d'ailleurs que l'administration chez l'homme de doses très frac-

tionnées peut permettre d'obtenir un résultat meilleur à des doses inférieures.

Mécanisme de l'action du sulfamide

L'action du sulfamide sur le Brucella « in vivo » semble donc bien démontrée. Quel en est le mécanisme ?

De nombreux auteurs se sont attachés à démontrer l'action directe, bactériostatique des produits sulfamidés. Malgré quelques résultats contradictoires (BRITTON), celle-ci paraît manifeste. FRANCIS, en particulier, a étudié cette action sur 3 souches virulentes de Br. abortus (dont l'une provenait d'un de ses malades atteint de fièvre ondulante qui a, d'autre part, remarquablement guéri avec l'administration de sulfamide). L'activité du produit paraît considérable, même à des doses très faibles : l'auteur a comparé cette action à celle observée sur une souche type de streptocoques : la première lui est parue beaucoup plus marquée.

Mais ce mécanisme est-il le seul observé, est-il en cause au cours de l'infection brucellienne ? WELCH, WENTWORTH et MICKLE ont étudié chez l'homme et l'animal l'index opsonique, suivant la méthode de Huddleson.

Pour ces auteurs, à la suite d'une expérimentation sur l'animal et sur l'homme, l'usage des sulfamides apparaît utile comme thérapeutique et même comme diagnostic de la brucellose humaine. En effet, on observe dans la brucellose un accroissement marqué

de l'activité opsonocytophagique sur le *Brucella* : il apparaît comme une stimulation du mécanisme de défense de l'animal infecté par l'accroissement des opsonines spécifiques, effectuant ainsi la neutralisation des toxines produites par les microbes, puis la phagocytose résultante. Les examens ont porté sur 5 cas de brucellose humaine à séro diagnostic et intradermo-réactions négatifs (sauf dans un cas). A la fin du traitement par les sulfamides, les réactions d'agglutination étaient devenues positives. Les auteurs ont observé une augmentation du pouvoir opsonocytophagique, faible au début, allant jusqu'à 98 % de phagocytose dans certains cas à la fin du traitement. Ils ont observé des résultats également sinon plus démonstratifs sur divers lots de cobayes : normaux recevant du sulfamide, infectés non traités, infectés traités. Chez les premiers, on n'observait aucune activité opsonophagocytosique, chez les seconds on observait seulement une légère augmentation de ce pouvoir, alors que chez les cobayes traités, il atteignait jusqu'à 100 %.

Cette augmentation du pouvoir opsonocytophagique est spécifique. Elle est très faible pour d'autres microbes que le *Br. abortus* et réciproquement, chez les malades atteints d'autres infections, leur pouvoir opsonocytophagique ne change pas par rapport à *Br. abortus*. De plus, pour ces auteurs, l'activité opsonocytophagique du sang de l'homme ou du cobaye normaux, même traités « *in vitro* » par le sulfamide ne varie pas, qu'on les mélange à des

Brucella abortus non traités, ou traités. Il leur a été possible de démontrer chez le cobaye infecté, traité par le sulfamide, l'absence du médicament en même temps que l'accroissement de la phagocytose, puis de transférer ce pouvoir phagocytosique aux cellules de l'homme ou du cobaye normal en les suspendant dans ce sérum de cobaye infecté, traité, dans lequel on ne trouve plus de sulfamide. Retenons simplement, de l'ensemble de ces expériences très délicates, qu'il semble résulter de l'utilisation des sulfamides une augmentation du pouvoir phagocytaire des leucocytes et que celle-ci serait due à l'apparition d'opsones spécifiques dans le sérum.

Il nous semble, d'ailleurs, logique d'observer que le mécanisme d'action directe bactériostatique observé « in vitro » ne peut que faciliter l'apparition et le développement des réactions normales de défense de l'organisme, en particulier l'activité leucocytaire, dont la perturbation semble un élément essentiel de l'infection à *Brucella*. Remarquons par ailleurs que les divers auteurs ont observé, chez l'animal comme chez l'homme, à la suite de l'emploi de sulfamide, des réactions biologiques, réactions d'agglutination, qui nous semblent traduire une accélération et une accentuation des processus habituels qui aboutissent à la guérison normale. Sans insister sur ces faits qui sont encore insuffisamment connus : notons que l'emploi précoce du sulfamide semble faire monter très rapidement le taux limite d'agglutination de 1/150 à 1/1.500 par exemple, alors

CHAPITRE IV

CLINIQUE

L'étude clinique de l'action des médicaments de la série sulfamidée a donné des résultats intéressants, parfois remarquables ; mais tirer de cas isolés une conclusion générale sur l'efficacité d'une méthode curative dans la fièvre ondulante est impossible, ou nécessite, en tous cas, certaines conditions critiques souvent difficiles à réaliser. Avant d'affirmer l'efficacité d'une thérapeutique, il faut tenir compte de la possibilité de guérison spontanée dans un délai assez bref.

A elle seule, la grande variété clinique et évolutive présentée par les brucelloses obligerait à une certaine prudence dans l'appréciation des résultats obtenus dans une maladie qui guérit bien souvent spontanément. Nous laissons évidemment de côté les brucelloses inapparentes seulement identifiées par une réaction allergique positive à l'antigène brucellique.

Il existe des formes ambulatoires ou fébriles de très courte durée dont la guérison au moins apparente est spontanée, mais dont l'intérêt réside dans

la possibilité d'incidents pathologiques à la suite d'un réveil plus ou moins marqué de l'infection devenue chronique, mais restée latente. Ces cas ne relèveraient pas moins d'une thérapeutique active, précoce ; mais celle-ci ne saurait en général être qu'une médication anti-infectieuse générale appliquée systématiquement sur une maladie pratiquement impossible à identifier. Il est donc, malgré la fréquence de ces formes (elle atteindrait dans le midi de la France $1/3$ des infections apparentes) impossible de les faire entrer dans le cadre de cette étude.

La partie la plus importante est formée de malades présentant à des degrés divers le tableau classique de la fièvre ondulante (sueurs, algies, etc...) qui se prolonge des semaines, des mois. Les malades, après un temps plus ou moins long, des souffrances plus ou moins vives, une atteinte plus ou moins grande de l'état général, finissent par guérir. Mais ils sont, plus que les premiers, sujets aux rechutes, aux complications. Au cours de la maladie et « à propos » d'une intervention thérapeutique, ils peuvent avoir la chance de voir disparaître les signes cliniques, leur température revenir à la normale.

Une dernière partie des malades présente des formes graves, soit aiguës, malignes, soit surtout des formes graves prolongées, résistantes, qui aboutissent en général à la cachexie mélitococcique. C'est parmi celles-ci que l'on constate une mortalité qui

peut être dans certains cas de 6% (Ardèche) et même 10 % (Drôme).

Notons que si la fièvre ondulante due au Br. abortus semble souvent moins grave que l'infection à Br. melitensis, elle présente aussi des formes prolongées, des formes sévères, des formes mortelles.

Il a été publié de nombreuses observations de brucellose traitée par les sulfamides ; il nous semble intéressant d'en rapporter ici brièvement quelques-unes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (*personnelle*)

Il s'agit d'un jeune homme, âgé de 22 ans, étudiant à Grenoble, que nous avons vu le 20 juillet 1936, alors qu'il était malade depuis plus de 3 mois.

Le début s'était fait progressivement par une fièvre croissant régulièrement jusqu'à 38,8, où elle s'est maintenue quelques jours pour décroître ensuite. Ce premier épisode fébrile avait duré une douzaine de jours. Cette fièvre ne présentait rien de caractéristique, sauf peut-être des sueurs abondantes. L'examen clinique était resté négatif ; le malade était cependant amaigri, asthénique. Dans les mois qui suivent, le malade s'est plaint de petites poussées fébriles, la température atteignant au maximum 38,2-38,4 le soir, revenant à la normale le matin. Ces poussées duraient une semaine environ et étaient séparées par des intervalles totalement apyrétiques

de dix à quinze jours. Le 15 mai, l'examen clinique ne montre aucun signe particulier. On pense à la possibilité d'une tuberculose, le malade étant particulièrement amaigri, asthénique : rien ne vient confirmer cette hypothèse. C'est à l'occasion d'une nouvelle poussée thermique, séparée des précédentes par un intervalle de 3 semaines, que nous voyons le malade :

Son état général est assez bien conservé, il a poursuivi ses études presque normalement, il est cependant asthénique, très amaigri (7 kgs depuis le début de la maladie). La fièvre varie entre 37,8 et 38,2 ; l'examen ne montre rien de particulier, sauf une légère splénomégalie. Deux jours après le début de cette poussée, on administre 8 puis 10 comprimés de rubiazol (2 gr. 50) par jour en trois fois, pendant 8 jours. La température revient en 3 jours à la normale. L'état général s'améliore rapidement, le malade reprend du poids ; on peut penser à la guérison définitive.

Mais au bout d'un mois environ, le 18 août, débute une nouvelle poussée thermique, la température oscillant de 37 à 38,2. Une nouvelle administration, dès le troisième jour, de 10 comprimés de rubiazol pendant 10 jours, est suivie d'un retour rapide et définitif de la température à la normale. C'est à cette occasion qu'on pose le diagnostic de fièvre de Malte, confirmé par un sérodiagnostic au Br. melitensis au 1/2.000 et une intradermo-réaction positive. Il n'y a pas eu de rechute depuis lors.

En résumé :

Forme assez bénigne, mais prolongée de fièvre ondulante semblant avoir bénéficié d'un traitement par le rubiazol à doses assez faibles.

OBSERVATION II (*personnelle*)

Le malade, ouvrier agricole à Limours, âgé de 44 ans, entre à l'hôpital le 26 septembre 1938 pour une céphalée intense. Il a été, pendant la guerre, trépané dans la région pariétale droite. Cette trépanation a été suivie de plusieurs crises Bravais-Jacksoniennes, d'une hémiparésie gauche ayant duré 5 à 6 mois.

Le début de la maladie remonte aux premiers jours de septembre : il s'est fait par de la céphalée intense, asthénie progressive, insomnie, sueurs, l'appétit est conservé. Le malade a maigri de 7 kgs en un mois, il pèse cependant 95 kgs et mesure 1 m. 80. L'examen clinique est presque totalement négatif, cependant la température se maintient en plateau à 39,4. En somme, fièvre continue avec céphalée persistant depuis un mois. Après quatre jours de température en plateau à 39,2, la fièvre amorce une rémission, puis prend un aspect oscillant de 38 à 39,4. Le pouls, relativement lent (84), la leucopénie pouvaient faire penser à la fièvre typhoïde. Hémoculture et séro-diagnostic de Widal restent négatifs. L'examen du sang montre une anémie de 3.800.000 globules rouges avec leucopénie 3.500, la formule leucocytaire étant sensiblement normale. Une ponc-

tion lombaire montre un liquide céphalo-rachidien normal. Le 6 octobre, une intra-dermo réaction à l'abortine donne une réaction locale violente, de la largeur de la paume de la main, sans réaction générale.

Divers traitements sont alors successivement prescrits : salicylate de soude intraveineux (1 gr. par jour) sans effet apparent, puis septoplix (4 gr. par jour pendant 8 jours). Le séro-diagnostic au Br. melitensis est alors positif au 1/2.500.

L'hémoculture après repiquage sur bouillon était restée négative. Le tableau clinique est alors caractéristique : fièvre ondulante, sudoro-algique.

Le 24 octobre, à la fin du traitement par le septoplix, un nouvel examen du sang montre une légère amélioration : 4.200.000 globules rouges. 5.100 leucocytes, formule leucocytaire normale. Il faut noter que la fin du traitement par le septoplix coïncide avec la terminaison d'une onde thermique dont le maximum était de 39°8. On pratique ensuite 5 injections de pyoformine, tous les 2 jours sans effet apparent. Mais, le 30 octobre, apparaissent une douleur à la racine de la cuisse, un œdème blanc de la jambe droite et s'installe une phlébite.

Le 6 novembre, on commence un traitement par le Dagénan, à la dose de 3 gr., puis 2 gr. par jour pendant 8 jours, qui paraît dès le premier jour avoir interrompu l'évolution d'une nouvelle onde. La température tombe de 38°9 à 37°2 et se maintient au-dessous de 38. Son administration est assez mal sup-

portée, elle engendre des troubles nauséeux à la dose de 3 gr. ; on l'interrompt après 8 jours alors que la température se maintient au-dessous de 38. Une numération globulaire montre alors 4.300.000 globules rouges, 6.000 leucocytes, formule leucocytaire normale.

On assiste ensuite à une reprise de l'état général qui avait été assez sérieusement affecté, à la guérison progressive assez rapide de la phlébite. Le malade quitte le service le 20 décembre, il semble actuellement guéri.

En somme, il s'agit d'une forme assez sévère de fièvre de Malte compliquée d'une phlébite (fait assez rare dans la brucellose) semblant avoir bénéficié du traitement par les sulfamides, alors que salicylate de soude et pyoformine sont restés inactifs. Cependant, le 1162F, peut-être donné à doses trop faibles pour un homme de 95 kgs, n'a donné que des résultats insuffisants. De même, le 693 MB a eu des effets plus nets, mais il n'a été donné qu'à une phase assez tardive, et il semble bien que la maladie évoluait progressivement vers une guérison qu'il n'a fait qu'accélérer.

OBSERVATION III (S. OPPENHEIM)

Le malade, âgé de 43 ans, était jusqu'en septembre 1936 d'une excellente santé. On ne relève dans ses antécédents qu'une blessure de guerre et une intervention pour hernie. C'est au retour de ses vacances en Algérie, où il se rendait tous les ans (il

était un grand buveur de lait cru), qu'apparaissent fièvre, asthénie, amaigrissement. On pense à une évolution tuberculeuse ; tous les examens restent négatifs, sauf un Vernes résorcine à 80. En mars 1937, l'état général déclinant, le malade présentait alors des poussées fébriles à 39, apparaissant par ondes d'une durée d'une quinzaine de jours, séparées par des intervalles plus ou moins longs, presque apyrétiques. L'hémoculture est négative ; étant donné l'anémie marquée, la splénomégalie importante, on pense à une maladie du sang : la formule leucocytaire est cependant sensiblement normale à plusieurs examens répétés. Cependant, l'état général s'améliore au cours de l'été 1937 ; en décembre 1937, on assiste à une nouvelle poussée. A ce moment, on pense à la mélitococcie, le sérum du malade agglutine le melitensis à 1/50, taux peut-être insuffisant pour affirmer le diagnostic. Cependant le syndrome clinique de fièvre ondulante sudoroalgique est alors assez complet. La splénomégalie, qui avait régressé, reparaît, la rate est palpable. L'état général décline à nouveau.

On commence à ce moment une série d'injections de pyoformine antimélitococcique de Ranque et Senez, sans aucun effet sur la température ni les manifestations cliniques. De même, en juin, un traitement par le rubiazol (huit comprimés par jour pendant 6 jours) est sans résultat. La maladie semble, au bout de quelque temps, s'améliorer, le patient continue son travail, jusqu'au 10 septembre

1938, où elle s'aggrave à nouveau. CAMBESSÉDÈS le voit alors, l'intradermo-réaction à la mélitine est totalement négative à plusieurs reprises. Cependant, le sérum agglutine le melitensis au 1/50 à nouveau : réaction douteuse, mais intéressante. On tente alors un traitement par le sulfar, interrompu dès la première injection à la suite d'une violente réaction thermique. De même une série de 6 injections intraveineuses de 10 cc. de soluseptazine, solution à 6 %, reste sans grand résultat. Une série de Quinby se montre également inefficace. C'est alors que le 20 octobre 1938, on donne au malade du Dagénan à raison de 4 comprimés (2 gr.) pendant 6 jours. Pour la première fois, on obtient une action nette d'un médicament sur la fièvre qui s'élevait à 38°5 et sur les signes cliniques : baisse presque immédiate de la température suivie d'une amélioration rapide de l'état général. Malheureusement, le malade étant, le 9 novembre, en excellent état apparent, dans la nuit du 9 au 10, il se plaint de douleurs épigastriques et meurt très rapidement à la suite d'une hémorragie gastro-intestinale très abondante dont la cause nous reste inconnue.

En somme, il semble s'agir là d'une forme prolongée, résistante, anergique, de fièvre de Malte. Les divers traitements essayés se sont montrés inefficaces (pyoformine, rubiazol, septazine, quinby) ou dangereux (sulfar).

Seul le 693 semble avoir donné des effets favorables, à d'assez faibles doses.

OBSERVATION IV (CAMBESSEDÈS)

L'interrogatoire de la malade, une femme de 42 ans, ne rapporte rien dans les antécédents ni le mode de contamination possible.

La maladie a débuté dans les derniers jours d'octobre 1938, assez progressivement, par courbature, frissons vespéraux, anorexie. Ces symptômes s'accroissant : céphalée, anorexie, fièvre vespérale, sueurs très abondantes, courbatures de plus en plus intenses, avec des intervalles de calme. Le 19 novembre, asthénie considérable, douleurs musculaires généralisées, t. 39, nécessitant hospitalisation. Les divers examens pratiqués restent négatifs. On donne alors régulièrement du rubiazol, 20 comprimés par jour. Cette administration est suivie le lendemain d'une chute de la température de 39 à 37,3. Pendant 3 jours, elle ne varie plus que de 37,3 à 37,8 le soir. Mais elle remonte progressivement. L'urotropine paraît inefficace, nouvelle onde thermique séro D. à Eberth para A et B négatifs.

Syndrome où dominent fièvre et sueurs, pas de splénomégalie, courbe thermique ondulante, assez typique. Hémoculture négative le 14 décembre ; le 20 décembre, intradermo-réaction à la mélitine, pratiquée par CAMBESSÉDÈS, très positive. Dg. affirmé.

Une nouvelle onde thermique commence malgré

quinine. Le 26 décembre, alors que la veille la temp. 38,2 on commence à donner à la malade du Dagénan à la dose de 2 gr. en 4 fois, puis 3 gr. par jour. La température, à dater de ce jour, ne remonte plus qu'à 37,5 le soir, descendant le matin à 37°. La prise du médicament est prolongée pendant 2 semaines à doses décroissantes, le 12 janvier, on cesse tout traitement, alors que la temp. dès le deuxième jour du traitement est revenue sensiblement à la normale.

Pendant tout le traitement, état nauséux, asthénie accrue, ne cédant qu'avec une diminution de la dose.

En somme, cette malade a présenté une fièvre ondulante typique.

A deux reprises notre malade a reçu des dérivés sulfamidés par la bouche.

Le Rubiazol a eu une influence assez nette, mais passagère, et insuffisante.

L'administration du Dagénan a été suivie de la guésison définitive.

S'agit-il d'une coïncidence ? Nous ne le croyons pas.

A ces observations originales, nous ajoutons quelques autres qui nous semblent intéressantes pour des raisons diverses.

OBSERVATION V (résumée)

(BÉTHOUX, GOURDON et ROCHEDIX)

Le malade, âgé de 33 ans, rentre à l'hôpital pour une hyperthermie datant de 10 jours, le 7 décembre 1935.

Les troubles actuels ont débuté par une céphalée, des sueurs abondantes, des frissons fréquents, une température qui dépasse régulièrement 39° . L'examen révèle seulement une splénomégalie modérée. Le séro-diagnostic de Vidal est négatif, l'intradermo-réaction à la mélitine est négative, mais le séro-diagnostic au *brucella melitensis* est positif au 1/1200.

Une hémoculture donne, au septième jour, un germe ne prenant pas le Gram, ayant la morphologie du *Brucella melitensis*. Ce germe est identifié par le professeur LISBONNE.

Le 8 novembre 1935, on commence un traitement par la septicémie, continué pendant 10 jours sans résultats appréciables : la température, qui était tombée à 37° , reprend sa marche ascendante. L'intradermo-réaction à la mélitine est devenue positive.

Le 26 décembre 1935, on institue un traitement par le rubiazol aux doses quotidiennes suivantes : quatre comprimés de 0 gr. 25 per os et 20 cc. d'une solution à 0 gr. 25 p. 100 par voie intraveineuse.

Le 10 janvier 1936, la température s'est abaissée à 38° , l'état général du malade est meilleur. On pratique une deuxième hémoculture, après repiquage sur gélosé, présence de *brucella melitensis*.

On augmente la dose quotidienne du médicament qui est portée à six comprimés per os et 20 cc. intraveineux, le traitement sera continué jusqu'à la sortie du malade.

Le 21 janvier 1936, le malade se sentant bien, la

température étant sensiblement normale, on refait une troisième hémoculture qui après repiquage sur gélose se montre toujours positive.

Le 25 janvier 1936, le malade se considérant guéri sort sur sa demande, il est très amélioré mais conserve des germes vivants dans le sang. Il reste porteur de germes, malgré un traitement quotidien de Rubiazol 30 jours, ayant absorbé 168 comprimés de 0 gr. 25, soit 42 gr. et reçu par voie intraveineuse 600 cc. d'une solution à 0 gr. 25 p. 100 de ce produit.

A aucun moment il n'y a eu intolérance, les urines légèrement colorées en jaune rouge sont toujours restées normales.

En somme : Mélitococcie traitée par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoidine. Amélioration clinique. Persistance des germes dans le sang.

OBSERVATION VI (*mêmes auteurs*)

Le malade, âgé de 27 ans, travaillant comme ouvrier agricole dans les environs de Grenoble, entre dans le service le 18 juillet 1937 pour un état fébrile datant de 2 mois. Il s'agit d'une hyperthermie importante dépassant 40 au début de juillet. Dans la ferme où il travaille, plusieurs vaches ont présenté des avortements et les deux fils du fermier ont été atteints de fièvre ondulante authentifiée.

A noter que dans cette ferme il n'y a ni chèvre, ni mouton,

A l'entrée dans le service, le 18 juillet 1937, le malade est asthénique, amaigri, il se plaint de sueurs nocturnes abondantes et présente une température à 38°5. L'examen montre une splénomégalie importante, le bord inférieur de la rate étant palpable dans les grandes inspirations. Par ailleurs, il est totalement négatif.

Le 20 juillet, le séro-diagnostic est négatif au bacille d'Eberth au Para A et au Para B ; il est positif au 1/1000 au *Brucella melitensis*.

L'hémoculture en bouillon ordinaire donne une culture abondante de microcoques ayant la morphologie de *Brucella*. Ces microcoques sont fortement agglutinés au 1/1500 par le sérum expérimental anti-melitensis.

Le 22 juillet, intradermo-réaction à la mélitine positive.

Le 24 juillet, on commence un traitement par les dérivés sulfamidés non azoïques. L'hyperthermie très intense présentée par le sujet pendant les deux mois qui précédèrent son entrée à l'hôpital, sa splénomégalie importante, son mauvais état général nous faisant prévoir une forme sévère de la maladie, nous donnons chaque jour 4 comprimés de 0 gr. 50 de septazine et nous pratiquons en plus quotidiennement une injection intraveineuse de 20 cc. d'une solution à 6 p. 100 de soluseptazine. Ce traitement est continué aux mêmes doses jusqu'au 20 août. A cette date, la température étant normale depuis plusieurs jours, on supprime l'injection intraveineuse pour ne

conserver que les quatre comprimés per os qui seront continués jusqu'à la sortie du malade, le 4 septembre 1937.

En résumé, 27 injections intraveineuses ont été pratiquées, ce malade a reçu 32 gr. 4 de soluseptazine et absorbé 164 comprimés de 0 gr. 50 de septazine, soit 82 gr. de 46 R. P. en 41 jours. Le résultat de cette thérapeutique était des plus satisfaisants. Au point de vue clinique, la température qui était dans une phase de sédation au moment où le traitement fut institué n'a jamais dépassé 38° par la suite, et l'état général s'est rapidement amélioré ainsi que la splénomégalie.

Il en fut de même au point de vue bactériologique, le 23 août, après un mois de traitement, une deuxième hémoculture reste stérile malgré de nombreux repiquages.

Au départ du malade, le 4 septembre 1937, une troisième hémoculture faite dans les mêmes conditions reste également stérile.

En somme : fièvre ondulante guérie cliniquement et bactériologiquement (au moins en apparence) par l'emploi des dérivés sulfamidés non azoïques.

OBSERVATION VII (AYLWIN RIDCHARDSON)

La maladie a débuté brusquement, chez un homme de 46 ans, par une fièvre élevée, des frissons, des sueurs profuses. Après une semaine de maladie, l'état général du patient était sérieusement altéré.

Son sérum agglutinait le *Brucella abortus* au 1/500. Aussitôt le diagnostic posé, on institue un traitement au prontosil : deux fois par jour deux tablettes de prontosil album (sulfanilamide) par la bouche pendant 14 jours, en même temps qu'une injection intramusculaire de prontosil soluble, 5 cc. d'une solution à 5 % pendant 4 jours consécutifs.

Le résultat fut impressionnant, on assiste à la disparition de symptômes, le quatrième jour, le malade entre en convalescence. La courbe thermique est fort intéressante, les trois premiers jours du traitement, on note une légère amélioration ; alors que les jours précédents la température a varié de 38 à 40°, le quatrième jour elle tombe de 39 à 37°2 et se maintient au-dessous de 37°5 les jours suivants. Le quatorzième jour de la maladie, le sérum agglutine le *brucella abortus* au 1/1500, ceci confirmant le diagnostic. Une quinzaine de jours plus tard, le malade rentre chez lui, mais au bout d'une semaine il revient à l'hôpital, se plaignant de malaise général, de céphalée.

La température variait de 37°5 à 38°5. On alite le malade et on institue à nouveau, immédiatement, un traitement au prontosil pendant 6 jours.

La température revient alors définitivement à la normale. Une semaine, trois semaines, et six semaines plus tard, on fait prendre au malade trois tablettes de 0 gr. 30 de prontosil par jour pendant 6 jours, il n'y a pas eu d'ascension thermique pendant cette période ni aucune rechute depuis.

En résumé : Traitement d'une affection à *Brucella abortus* par d'assez faibles doses de sulfanilamide (1162F) réalisant une évolution impressionnante presque abortive.

Légère rechute immédiatement et définitivement guérie par le médicament.

OBSERVATION VIII (MANSON-BAHR)

Il s'agit d'un homme de 52 ans, atteint depuis la fin septembre 1937, sa maladie est caractérisée par de la céphalée, une fièvre élevée et des sueurs abondantes. Comme d'habitude dans la fièvre ondulante, il souffrait d'une insomnie marquée. A l'entrée à l'hôpital, le 4 novembre 1937, l'état général est gravement atteint : Le malade avait maigri de 28 livres. La rate était palpable. Le sérum du malade agglutinait le *brucella abortus* au 1/10.000 et le *brucella melitensis* au 1/2.500, et on isolait plus tard, par hémoculture, le *brucella abortus*. L'examen du sang montrait alors une leucopénie avec une nette diminution des polynucléaires. L'intradermo-réaction à l'abortine était positive.

La réaction à la médication sulfamidée fut rapide et remarquable. On donne par la bouche le sulfanilamide (1162 F) à la dose de 1 gr. 50 par jour. La température revient à la normale, par ce simple traitement pendant que la rate diminuait de volume. Au départ de l'hôpital, il semblait y avoir une guérison clinique définitive, mais dès l'interruption du traitement sulfamidé, reparaissent des symptômes de bru-

cellose, périarthrite du carpe droit, douleurs généralisées des os des articulations, en même temps qu'une ascension thermique avec sueurs nocturnes. Le malade est donc admis à nouveau le 1^{er} janvier 1938, présentant une température à 39° le soir. A nouveau, la fièvre réagit instantanément à la médication sulfamidée par la bouche (1 gr. 50 par jour pendant 4 jours) et cette fois on obtient la guérison définitive. A cette occasion, on observe une baisse du taux d'agglutination : brucella abortus 1/2.800, melitensis 1/880.

En somme : Action nette du sulfamide (1162 F) sur la fièvre et les manifestations cliniques d'une brucellose. Rechute à la cessation du traitement, cédant immédiatement à une reprise de celui-ci.

OBSERVATION IX (MANSON-BAHR)

Il s'agit d'un homme de 36 ans atteint d'une orchite droite, il présentait un tableau d'orchite aiguë, la fièvre n'étant jamais un élément important du tableau clinique. Le début s'est fait progressivement en mai 1937, au milieu de juin le testicule droit est atteint; le séro-diagnostic à brucella abortus est alors positif au 1/500 au brucella melitensis à 1/250. On pratique alors 6 injections de foudine (composé organique trivalent d'antimoine), sans effet apparent sur la maladie. A l'occasion d'une nouvelle ascension thermique avec reprise de l'orchite, en août de la même année, on essaie une thérapeutique nouvelle.

On obtient la guérison en donnant par la bouche 3 fois par jour une tablette de sulfanilamide (1 gr. 50 par jour pendant une semaine) : l'effet fut plus remarquable encore que dans la première observation du même auteur. On obtint la guérison en quelques jours et de façon définitive.

En somme : Orchite d'origine brucellosique semblant avoir bénéficié du traitement sulfamidé.

OBSERVATION X (PETZETAKIS)

Il s'agit d'un homme de 42 ans, jardinier à Athènes. Le début de la maladie s'est fait progressivement par de la lassitude, de l'anorexie, de l'asthénie, de la fièvre en septembre 1937. Il cesse son travail le 4 octobre et s'alite alors. Il présente à ce moment une asthénie considérable, de la fièvre à 38°5, avec des frissons répétés, des sueurs abondantes, des douleurs articulaires. Cet état se prolonge, la fièvre restant élevée avec une légère rémission matinale. On le traite par des injections de sels de Ca pour une tuberculose probable, alors que tous les examens restaient négatifs jusqu'au 5 décembre. A cette date, le malade est pâle, insomniaque, déprimé ; il présente de nombreux frissons, des sueurs abondantes, la plupart des articulations sont douloureuses sans arthropathie visible. Le foie est palpable, un peu douloureux, la rate est palpable.

Le tableau clinique est celui de la fièvre de Malte. En effet, le sérum du malade agglutine le micrococ-

cus melitensis et le bacille de Bang du 1/50 au 1/1000, la formule sanguine montre 3.400.000 globules rouges, 6.000 leucocytes dont 63 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles. Trois jours après, une nouvelle réaction d'agglutination faite à l'Institut Pasteur d'Athènes est positive au 1/1000 au *Brucella melitensis*. On institue alors le traitement par le Prontosil : chaque jour pendant 20 jours, 3 tablettes de prontosil (1 gr. 50) par la bouche, en même temps que pendant 10 jours une série d'injections de prontosil soluble. Le traitement est suspendu pendant 7 jours, puis on prescrit à nouveau 3 tablettes par jour de prontosil pendant 20 jours. Nouvelle pause de 10 jours, reprise du prontosil pendant 10 jours. Le résultat fut vraiment remarquable, 3 jours après le début du traitement, la fièvre décline et, après la dixième injection, la température revient à la normale où elle est restée jusqu'à ce jour.

Dès le début du traitement, l'état général s'est amélioré, les douleurs articulaires régressent presque complètement, depuis la fin janvier, le malade a repris son travail, il ne souffre plus d'aucune douleur. Un examen de sang pratiqué alors a montré 4,5 millions de globules rouges, 6.000 leucocytes, une formule leucocytaire normale. Le séro-diagnostic est encore positif au 1/1000.

En somme : guérison rapide et définitive d'une fièvre ondulante avec manifestations articulaires, obtenue avec d'assez faibles doses de prontosil.

CHAPITRE V

DISCUSSION

Valeur de la thérapeutique

De ces quelques observations, est-il possible de tirer des conclusions générales sur la valeur du traitement par les dérivés sulfamidés dans la fièvre ondu-lante ? Les critères qui nous permettront cette appréciation seront avant tout cliniques. Il n'est en effet pas possible actuellement de compter sur des examens biologiques ou bactériologiques pour juger d'une guérison d'un cas typique. La thérapeutique idéale serait évidemment celle qui réaliserait une disparition rapide et complète des germes dans l'organisme du malade. Or, si la technique bactériologique permet une appréciation plus ou moins valable d'une telle guérison chez l'animal, par son sacrifice, l'ensemencement des divers tissus, rate, etc... sur les milieux de culture, chez l'homme, nous reste seule, l'hémoculture. On connaît bien la difficulté, si souvent observée, à obtenir un développement des brucella par hémoculture : dans les cas les plus typiques, en pleine évolution, on n'obtient guère qu'une pro-

portion restreinte d'hémocultures positives. On connaît pourtant des cas où malgré la guérison clinique, l'hémoculture restait positive.

L'impossibilité d'obtenir un développement du germe alors que les hémocultures précédentes étaient positives, aura évidemment une valeur, mais très relative, car elle n'assurera en rien une guérison bactériologique véritable. D'autre part, les diverses réactions biologiques nous paraissent suivre, mais de façon assez variable, une évolution parallèle à celle observée par la clinique. Il est beaucoup plus simple, c'est d'ailleurs la seule méthode valable, de se baser sur l'observation clinique du malade.

On connaît l'évolution si spéciale de la brucellose, toutes les réserves qu'on doit apporter dans l'appréciation d'une guérison due à la thérapeutique. Avant d'affirmer l'efficacité de celle-ci, il faut tenir compte de la possibilité de guérison spontanée dans un délai assez bref. De ce qu'une onde observée est la dernière, on n'en peut conclure à une guérison à attribuer à la dernière thérapeutique instituée. Il semble bien cependant qu'il existe dans la littérature des cas assez nombreux, vraiment impressionnants, de guérison indiscutablement due au traitement sulfamidé. Nous nous basons pour en juger sur une baisse brusque et durable de la température avec retour rapide à la normale, cette chute thermique s'accompagnant d'une amélioration des signes cliniques. Cette amélioration est vraiment trop nette dans certains cas pour être pure coïncidence (RICHARDSON, MANSON

BAHR, etc...)). L'action des sulfamides paraît indiscutable dans certains cas : elle est donc possible. Peut-on en attendre une guérison définitive ? De très nombreuses réponses favorables ont été apportées à cette question, dans certaines conditions de durée, de dose, de choix du médicament que nous essaierons de préciser plus loin. En tous cas, seule peut servir pour cette appréciation une observation prolongée du convalescent.

Mais à côté de ces quelques cas particulièrement démonstratifs, il en existe de beaucoup plus nombreux où l'on a pu affirmer la guérison, mais où il nous semble beaucoup plus difficile d'affirmer que celle-ci était incontestablement due à la thérapeutique. Ces cas, très intéressants d'ailleurs, bien que moins brillants, nous semblent former la majorité des cas favorables. C'est alors que se pose une première question d'une grande importance : celle de la fréquence des succès observés.

Fréquence des cas favorables

C'est là un problème difficile à résoudre : il n'a pas encore été fait — ce serait pourtant souhaitable — d'expérimentation humaine portant sur un nombre suffisant, dans des modalités suffisamment variées de cas. Il a été publié de très nombreux cas isolés, des séries limitées, quelques statistiques portant seulement sur un nombre restreint de cas, bien souvent difficilement comparables les uns aux autres. D'autre

part, si les auteurs publient de nombreuses observations isolées favorables, ils publient peu les cas douteux ou négatifs. Notons à ce propos qu'il s'agit surtout de cas traités à l'hôpital, probablement plus sévères et vue plus tard que ceux qu'on pourrait voir en pratique privée ; ce sont d'ailleurs ces cas plus graves qui seraient les plus intéressants au point de vue thérapeutique.

Ch. Zahra NEUMANN présente une série positive de 20 cas de fièvre ondulante observés à Malte et traités par le prontosil.

Ces 20 cas sont observés surtout chez des enfants. Chez 4 malades traités par des injections intramusculaires de Prontosil soluble, il n'a observé que des effets insuffisants. Dans 3 cas, le médicament ne semble pas avoir eu d'action manifeste sur l'évolution de la maladie. Il a peut-être écourté celle-ci dans le quatrième. Cependant les autres cas ont donné des résultats très favorables. L'effet du traitement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (prontosil rouge) était en général rapide et on pouvait attendre du médicament une baisse de température de 1° F. par jour. L'auteur considère que si l'on n'a pas obtenu de résultat au bout d'une semaine il semble inutile de prolonger le traitement. Il a appliqué celui-ci à des cas très variés, dont la plupart à une phase aiguë de la maladie, quelques-uns particulièrement graves. La variabilité dans l'action du médicament lui semble inexplicable, sinon dans les premiers cas traités par une insuffisance du traitement.

En cas de guérison clinique, il prolonge le traitement quelques jours. L'auteur n'a pas observé d'effet toxique important à la suite de l'administration du médicament. Certains patients ont présenté de l'asthénie, on observe habituellement de l'anorexie. Dans 3 cas, des vomissements qui disparaissent après 1 ou 2 jours après une diminution de la dose, dans 2 cas seulement un léger degré de cyanose. Il ne s'est pas présenté d'accident nécessitant la suspension du traitement. La dose employée généralement chez les adultes était au début de 4 à 5 tablettes (0 gr. 50) de prontosil rouge en plusieurs fois.

Par contre DEBONO, à Malte également, rapporte une série négative de 25 cas traités : dans 18 cas par le chlorhydrate de sulf. chrysoïdine, dans 7 cas pour le sulfanilamide. Dans 5 cas le traitement a été interrompu, le médicament étant mal toléré. Dans 6 cas seulement la température est revenue à la normale et la critique de chacun de ceux-ci ne permet pas de rapporter cet effet au médicament. Dans les cas graves, celui-ci paraît être nuisible : deux de ces malades moururent sans d'ailleurs que cette mort semble dûe au médicament, dans les deux autres on dut interrompre le traitement à la suite de l'apparition de cyanose.

Une autre série nous est rapportée par DALRYMPLE-CHAMPNEYS qui présente 35 cas de fièvre ondulante à Br. abortus. Quoique limitée, elle nous semble exprimer assez bien l'impression générale observée. Le prontosil seul employé dans 15 cas a donné 2 cas po-

sitifs, 1 cas douteux, 7 cas négatifs (dans les 5 cas restants, l'effet n'est pas connu). Le prontosil soluble employé dans 1 cas a eu un effet favorable. La sulfanilamide a été employée dans 17 cas : dans 10 un effet favorable, dans 3 un effet douteux, dans 1 aucun effet (il reste 3 cas dont l'effet reste inconnu). Dans un des cas on a observé de la diarrhée et des vomissements, dans un autre de la cyanose.

Enfin, on a employé en association, sulfanilamide et prontosil soluble en injection intramusculaire : 1 cas a eu un effet favorable, 1 n'a eu aucun effet.

De même, au centre de Joyeuse, 10 malades ont été traités par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, avec des résultats totalement négatifs, alors que les injections intraveineuses de soluseptazine ont montré une action nette sur la température. Dans un cas sur 6 seulement, l'apyrexie était obtenue. JULLIEN poursuit actuellement ses expériences avec d'autres dérivés sulfamidés.

Mode d'action du traitement

Ces statistiques, si insuffisantes qu'elles soient, nous semblent justifier une analyse plus complète des faits observés dans plus de 150 cas de fièvre ondulante dues soit au micrococcus melitensis, soit au micrococcus abortus en nombre à peu près égal, que nous avons relevé dans la littérature.

Remarquons dès l'abord l'inconstance et la variabilité des résultats obtenus. Si les faits observés ne

sont pas en contradiction avec ceux qu'on avait pu observer chez l'animal, l'activité des divers dérivés utilisés semble essentiellement conditionnée — c'était bien à prévoir — par la forme spéciale que prend la brucellose chez chaque malade. Dans l'état actuel des choses, il n'est pas possible d'attendre de cette thérapeutique un effet comparable à celui obtenu dans des maladies moins polymorphes telles que l'érysipèle, la blennorrhagie, etc... Un fait est intéressant : cette thérapeutique semble pouvoir être active à toutes les phases de la maladie, dans toutes ses formes. Il existe des formes graves résistantes à toute thérapeutique, qui ont également résisté à la thérapeutique sulfamidée, par contre, on a obtenu dans certains cas graves des guérisons remarquables. On cite d'autre part des cas bénins sur lesquels le médicament semble être resté sans influence. Il s'est au contraire montré actif dans certains cas où d'autres thérapeutiques actives « foudine » (composé trivalent d'antimoine), trypaflavine (TANGUY), « brucellin » (filtrat de culture de brucella) avaient échoué.

Le traitement idéal de la fièvre de Malte devrait raccourcir la durée et l'intensité des poussées thermiques, accélérer la guérison normale, prévenir les rechutes et les diverses localisations, réduire enfin la mortalité des cas malins.

Il semble bien que les sulfamides aient réalisé dans certains cas ces divers buts. L'action du médicament est souvent manifeste sur la fièvre et les diverses manifestations cliniques. Elle est dans la majorité des

cas presque immédiate : on peut s'attendre à une baisse progressive de la température d'au moins $1/2$ degré par jour dès le premier ou le deuxième jour après le début de l'administration du médicament, pour obtenir une défervescence définitive en 6 à 8 jours ; cette baisse de la température est parfois plus rapide. L'arrêt trop précoce de la médication, une simple diminution de la dose détermine souvent une reprise très rapide des symptômes.

Cette action est souvent insuffisante et après une défervescence, manifestement imputable à la médication, on assiste souvent à une reprise, bien que celle-ci soit toujours continuée. Dans d'autres cas, elle est incomplète et limitée dans ses effets sur la température et l'évolution, qu'elle semble cependant améliorer et raccourcir. Enfin, si l'influence du médicament n'est pas manifeste au bout d'une dizaine de jours, il semble bien inutile d'en poursuivre l'administration.

Quels sont donc les divers facteurs sur lesquels on pourrait baser un traitement efficace ?

Il nous semble inutile d'insister sur le rôle essentiel du terrain et le caractère déconcertant de l'infection à brucella.

Il ne paraît pas y avoir de différences essentielles au point de vue thérapeutique entre les fièvres ondulantes à *Br. mélitensis* et à *Br. abortus*. Les résultats beaucoup plus satisfaisants obtenus sur ces dernières nous semblent surtout explicables par l'emploi de doses supérieures d'un médicament plus actif, peut-

être aussi à un emploi plus précoce et systématique de cette chimiothérapie.

En effet, divers facteurs sur lesquels nous pourrions agir ont une grande importance dans l'application du traitement.

Son action paraît dépendre de la dose, de la durée d'action et du médicament employé. Cependant, une insuffisance de celle-là ou le choix d'un dérivé peu actif sont-ils suffisants pour expliquer les insuccès observés ? La date d'application du médicament a évidemment une grande importance. En effet, celui-ci est très actif dès la phase aiguë du début où il a donné des résultats particulièrement brillants (STERNE et BLAKE) : il aiderait, accélérerait les processus normaux de défense de l'organisme, se montrant souvent moins efficace dans les formes prolongées insuffisamment traitées auparavant. Rappelons cependant les observations de WELCH, WENTWORTH et MICKLE, de cas où les réactions biologiques (séro diagnostic) négatives avant le traitement par le sulfamide, dans des formes sérieuses, sont devenues positives au cours du traitement. Il semble que l'administration précoce de sulfamide fasse monter rapidement le taux maximum d'agglutination (RICHARDSON) alors qu'employé à une phase plus tardive, la guérison s'accompagne d'une baisse progressive de ce taux (GRAVIER et BÉRARD, PETZETAKIS).

Remarquons, d'autre part, que le médicament ne semble pas avoir d'influence directe sur les leuco-

cytes ou du moins sur la formule leucocytaire. Un fait nous paraît également important : l'action du médicament ne s'accompagne dans aucune observation de phénomène de choc.

La thérapeutique sulfamidée s'est montrée très efficace sur certaines complications : orchite, douleurs articulaires.

Pouvons-nous en conclure à une efficacité du médicament plus grande, plus constante, sur les processus localisés, définis, de l'infection que sur la forme septicémique, comme on a pu l'observer à propos d'autres manifestations microbiennes : érysipèle, blennorragie, méningite cérébro-spinale ? Le nombre insuffisant d'observations comparables nous permet seulement d'émettre cette hypothèse, d'ailleurs plus difficile à vérifier que pour les autres microbes, les diverses complications se voyant toujours à une phase tardive où la maladie s'est organisée et où les deux processus s'intriquent.

Activité comparée des divers dérivés

Tous les sulfamidés paraissent actifs, mais à des degrés divers : il n'en est pas qui montrent une activité spécifique.

Il paraît bien démontré par la lecture des diverses observations que l'action des dérivés sulfamidés non colorés est beaucoup plus considérable que celle des dérivés colorés. Si l'on cite des cas de fièvre ondulante guéris rapidement avec des doses faibles de

rubiazol ou de prontosil, il en est de beaucoup plus nombreux où il fut nécessaire d'employer des doses fortes de ces produits, d'y adjoindre un produit soluble, ou de prolonger le traitement et, bien souvent cependant, d'aboutir à un échec. Au contraire, les produits non azoïques paraissent beaucoup plus actifs : les résultats les plus remarquables ont été enregistrés en Angleterre ou aux Etats-Unis avec le 1162F sous des formes diverses ; rappelons l'observation de GOSSART. Mais ces dérivés non colorés sont extrêmement nombreux : sur lequel fixer notre choix ? Il semble que le benzylaminophénylsulfamide (46 R. P.) soit plus actif que le rubiazol, mais que cette activité soit beaucoup plus faible que celle du 1162F. Son manque de toxicité relative permettrait cependant de l'indiquer dans certains cas. Notre expérience du corps 693 α (paminophénylsulfamido) pyridine, bien que favorable dans les cas que nous avons présentés, est insuffisante pour en tirer des conclusions. Ce corps, d'une activité polyvalente comparable à celle du 1162F serait d'une toxicité beaucoup moins considérable et d'une utilisation plus facile (DUREL).

Mais il serait intéressant de poursuivre des essais systématiques des divers autres dérivés qui se montreraient moins toxiques pour l'organisme et peut-être plus spécialement actifs dans la fièvre ondulante.

Les accidents du traitement

La valeur pratique des sulfamides dépend essentiellement de leur toxicité pour le malade. Notons dès maintenant qu'on ne relève pas dans la littérature d'accidents graves dus à l'utilisation de cette médication dans les brucelloses.

Les accidents observés sont ceux qu'on peut avoir au cours du traitement de toute maladie par les sulfamides. Quel que soit le sulfamidé en cause, les accidents sont cliniquement très analogues, il semble que le terrain en conditionne souvent la gravité et la fréquence. Cependant, la nature du produit et surtout la dose employée en sont des facteurs importants. L'infection à brucella ne semble pas jouer un rôle spécial dans la détermination ou la gravité de ces accidents. Nous rappellerons donc brièvement les accidents de la médication sulfamidée déjà observés par ailleurs en donnant au passage quelques aperçus sur leur importance relative dans la fièvre ondulante.

On peut observer des accidents du début du traitement parfois même immédiats, analogues aux accidents anaphylactiques : élévation thermique, urticaire, œdème de la face, prurit, etc..., sans gravité — mais qui semblent contre-indiquer le traitement — plus graves sont des crises à type nitritoïdes particulièrement rares.

Plus fréquemment, on peut observer une céphalée frontale, une asthénie particulière, des vertiges, de

la somnolence pouvant aller jusqu'à la prostration. On peut voir aussi des troubles digestifs, anorexie, état nerveux, vomissements, diarrhée. Toute cette série d'accidents nous paraît particulièrement intéressante, par sa fréquence d'abord. On les a en effet souvent observés au cours des brucelloses, leurs symptômes se confondant souvent avec ceux de la fièvre ondulante qu'ils accentuent simplement. Ils disparaissent rapidement après une diminution de la dose employée et ne semblent pas devoir faire interrompre le traitement. Les troubles digestifs prennent une importance plus spéciale, gênant l'alimentation et l'administration du médicament par la bouche.

On peut voir assez fréquemment apparaître un peu plus tard de la cyanose, surtout avec de fortes doses ($1/2$ de ces cas), cette cyanose est intense, généralisée ; elle semble due à une altération des pigments sanguins. Elle cesse en général très rapidement à la suite de la suspension du traitement. De nombreux auteurs ont simplement diminué la dose et poursuivi le traitement avec succès sans incident ultérieur. Les éruptions sont plus rares — elles apparaissent vers le dixième jour — nous avons relevé 2 cas d'érythème morbilliforme ayant cédé très rapidement, ce sont des accidents bénins.

On peut voir, mais rarement, nous en avons relevé un cas, apparaître un ictère apparaissant vers le douzième jour : Il commande la cessation du traitement. On observe assez souvent un certain degré

d'acidose, que l'on peut combattre efficacement avec l'administration d'alcalins. Notons cependant qu'il est assez communément admis que les sulfamides sont sans toxicité propre pour le rein et le foie.

Les accidents tardifs sont beaucoup plus graves, mortels parfois, ils sont rares et relèvent surtout d'un traitement prolongé chez un malade taré. Nous n'insisterons pas sur les toxicodermies, les diverses manifestations nerveuses dont nous n'avons pas trouvé d'exemple dans la littérature des brucelloses. Les accidents les plus graves sont du domaine hématologique, il n'en a pas encore été observé au cours de la fièvre ondulante, mais ils ne nous semblent pas moins d'une grande importance par leur seule possibilité dans cette maladie qui présente en général un syndrome assez net : anémie avec leucopénie et mononucléose. Les sulfamides semblent sans influence directe sur la leucocytose ou l'anémie ; nous avons relevé 2 cas avec anémie intense, guéris avec l'administration de sulfamide. Cependant, la seule possibilité d'anémie grave ou d'agranulocytose suffit à recommander une certaine prudence dans l'administration du sulfamide, des autres médicaments et nécessite une surveillance soigneuse de la formule sanguine.

Notons enfin la possibilité de cyanose par méthinoglobinurie (pure sans gravité) ou associée à de la sulfhémoglobinémie, celle-ci plus importante produit une cyanose plus ou moins intense, plus ou moins transitoire, qui peut apparaître tardivement.

Elle est favorisée par l'association d'un médicament soufré — notons plus particulièrement les purgatifs salins qu'on emploie contre la constipation si fréquente dans la fièvre ondulante.

Il est évident que tous ces accidents ne se voient que dans une proportion médiocre par rapport au nombre des malades traités. Leur liste est longue, mais les accidents sérieux sont rares et semblent relever d'une prédisposition individuelle et de doses trop fortes. (Notons simplement ici la contradiction qui existe entre ces deux termes).

Ils ne présentent rien de spécial dans les brucelloses, mais ils ont cependant leur importance dans la conduite d'un traitement qui — l'expérimentation et la clinique semblent l'avoir démontré — demande pour être régulièrement efficace des doses assez fortes.

CHAPITRE VI

CONDUITE DU TRAITEMENT

Pour établir la dose à administrer au malade, on devra tenir compte de divers facteurs : âge et poids du malade, tares antérieures, gravité du cas, date de début de la maladie. D'une façon générale, il semble bien que le traitement doive être aussi précoce que possible, qu'il soit nécessaire d'employer des doses assez fortes au moins au début, même dans les formes bénignes.

Nous n'oublierons pas dans la détermination de la dose que si les effets nocifs du médicament varient essentiellement avec l'individu, on a pu dans des cas graves donner des doses très fortes sans inconvénients.

Le médicament sera pris le plus communément par la voie buccale par doses fractionnées — le moment de la prise par rapport au repas paraît sans importance : 4 fois par jour par exemple. On connaît, en effet, l'absorption, la diffusion rapide du sulfamide qui atteint son maximum en 3 à 4 heures — d'autre part l'intérêt qu'il y a à maintenir une concentration maxima, aussi constante que possi-

ble. La voie parentérale ne semble donc indiquée dans la fièvre ondulante que comme accessoire dans des cas où la tolérance gastrique ne permet pas d'atteindre une dose suffisante. Elle a donné dans certains cas d'excellents résultats comme adjuvant (BÉTHOUX-RICHARDSON) seule, elle semble insuffisante.

On administrera donc au début de 3 à 5 gr. par jour, en 4 fois, de 1162F ou de 693 par exemple, en surveillant la tolérance par l'organisme. Certains dérivés moins toxiques ont également donné de bons résultats malgré leur activité moindre. On diminuera la dose dès qu'on aura la certitude de l'efficacité de la médication. Au-delà d'une dizaine de jours, il semble inutile de la continuer si l'on n'a pas obtenu de résultats satisfaisants. Lorsque la guérison est assurée, il est indiqué de continuer pendant une vingtaine de jours l'administration de doses faibles : 1 à 2 gr., et même, après guérison semblant définitive, pendant une dizaine de jours au début des deux mois qui suivent, de faire une nouvelle cure, dans le but d'éviter les rechutes. Le traitement ne devra être prolongé qu'en surveillant de près l'état du sang (formule leucocytaire) et les fonctions rénales.

Le malade sera surveillé quotidiennement ; si l'on craint des accidents, il recevra des boissons abondantes.

Il faudra surtout tenir le plus grand compte des

associations médicamenteuses. La liste des incomptabilités n'est pas close, mais dès maintenant on doit proscrire pour leur danger les dérivés arsenicaux, l'antipyrine, les divers produits contenant du soufre ; les sulfates de soude et de magnésie, habituellement inoffensifs, sont dangereux. (On emploiera de préférence des laxatifs du type huile de paraffine).

Par contre, il n'y a pas d'inconvénient à administrer en même temps de l'aspirine et des barbituriques. Le bicarbonate de soude sera utile pour prévenir les accidents d'acidose, on l'emploie à la dose de 1 gr. par gr. de sulfamide. Par ailleurs, on prescrira le traitement hygiénique et symptomatique habituel.

L'alimentation sera variée ; on en proscriera seulement les œufs, ce qui n'est d'ailleurs pas sans inconvénients chez des malades déjà anorexiques.

Les accidents observés sont en général un signe d'alarme : ils commandent une suspension temporaire après laquelle les doses prudentes peuvent être tolérées et efficaces. La cyanose ne commande souvent qu'une diminution de la dose. Par contre, les éruptions, les accidents nerveux, les troubles hépatiques ou rénaux doivent inciter à la prudence. Si, après quelques jours de repos, une reprise à doses plus faibles n'est pas bien tolérée, on doit arrêter définitivement le traitement. Pendant tout le traitement, enfin, on devra surveiller l'état du sang au point de vue cytologique. La moindre anomalie leu-

cocyttaire doit faire abandonner définitivement le traitement.

Le médicament semble assez généralement indiqué. Les contre-indications absolues semblent limitées aux cas où le malade présente une formule sanguine anormale ou des tares viscérales graves. On tiendra cependant compte pour ces appréciations de l'âge du malade, de son état général et des tares antérieures.

CHAPITRE VII

PLACE DES SULFAMIDES DANS LE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES

Les diverses thérapeutiques curatives proposées sont extrêmement nombreuses, nous en retiendrons seulement quelques-unes, soit à cause de leur nouveauté, soit surtout à cause de leur efficacité déjà reconnue, pour les examiner et voir quelle place peut prendre parmi elle la thérapeutique sulfamidée.

De nombreux anti-infectieux généraux ont été utilisés : salicylate de soude, sels mercuriels, l'éthylhydro-cupréine, émétine, nucléinate de soude, etc... qui semblent n'avoir donné peu de résultats probants. Détachons de cette série l'hectine dont TANON se montre toujours partisan, l'uroformine qui ne nous semble pas avoir été très efficace.

La fouadine (dérivé trivalent de l'antimoine), employée à l'étranger, à côté de résultats remarquables semble s'être montrée inactive dans bien des cas.

De même le Kausyth, dérivé de la quinoléine,

répondant à la formule globale $C^{22}H^{24}N^4O^5S$, dont on fait grand cas en Allemagne, en Italie et en Europe centrale, ne semble avoir donné en France que des résultats contradictoires (CAMBESSÉDÈS, MORISOT) ; cependant, une expérience plus étendue paraît devoir être intéressante.

L'iodobismuthate de quinine, par contre, a donné dans certains cas d'excellents résultats, cette médication ne semble pourtant pas s'être généralisée. Notons avec CAMBESSÉDÈS qu'à la lecture d'un certain nombre d'observations, la guérison se présente souvent comme brusque, précédée d'une ascension thermique brutale, souvent accompagnée de réactions violentes. Il semble donc que — dans un certain nombre de cas tout au moins — l'évolution soit due aux réactions biologiques du phénomène de choc.

Les arsénobenzènes, novarsénobenzol en particulier, ont donné souvent des résultats favorables, on connaît cependant leurs inconvénients (foie) — d'autre part, le pourcentage des résultats favorables obtenus par le traitement arsenical ne paraît pas sensiblement différent de celui des autres méthodes.

Nous en arrivons aux méthodes curatives qui nous semblent avoir donné les meilleurs résultats : celles qui emploient les colorants dérivés de l'acridine d'une part, les méthodes de choc d'autre part.

Les dérivés de l'acridine : trypaflavine, gonacrine rivanol, etc... ont un pouvoir empêchant « in vitro » considérable. Ils ont donné, suivant une posologie

et des modes d'administration divers, des résultats très favorables. Ils semblent pouvoir donner des résultats précoces et faire apparaître un accroissement considérable du taux limite d'agglutination du sérum. On peut également les employer plus tard ou au cours des formes prolongées et des rechutes. Ils ne sont cependant pas exempts d'inconvénients. Il existe des susceptibilités individuelles. D'autre part, leur emploi semble contre-indiqué chez des malades dont le foie, ou le rein, a été antérieurement touché. Enfin, comme dans toute thérapeutique de la fièvre ondulante, on a observé un certain nombre d'échecs.

Les méthodes thérapeutiques de choc donnent, elles aussi, dans des conditions différentes, d'excellents résultats ; de nombreux moyens thérapeutiques ont été employés dont l'action semble conditionnée par le choc obtenu. Citons simplement les métaux colloïdaux introduits par voie intraveineuse, la protéinothérapie sous toutes ses formes très variées. La méthode qui nous paraît la plus intéressante par ses résultats est celle qui a recours au choc spécifique obtenu par l'injection d'endoprotéine de REILLY. On ne saurait mieux faire que rappeler les conclusions de CAMBESSÉDÈS à ce sujet. Mise à part, la chimiothérapie, on peut affirmer que le choc est la condition de la guérison de la fièvre ondulante : l'intensité du choc à produire doit être variable, mais en principe violent ; il doit l'être surtout lorsque la maladie est à son début. Ce choc est fonction de la valeur antigène du produit et de l'intensité de l'état

allergique du sujet traduits par l'intradermo-réaction à la mélitine. En attendant le moment utile de la vaccinothérapie, les méthodes de choc non spécifiques ou mieux la chimiothérapie pourront être utilisés.

Cette méthode thérapeutique nous semble donc, quels que soient ses succès, limitée d'elle-même dans ses indications : les sujets en mauvais état général, les sujets dont l'allergie ne s'est pas établie, les sujets âgés enfin, paraissent difficilement devoir en bénéficier. D'autre part, on peut craindre, si ses effets sont insuffisants, de ranimer une maladie qui paraissait éteinte (LEMIERRE) ; toute tentative de vaccinothérapie désensibilise le malade.

Quelle place doit donc prendre la sulfamidothérapie dans cet ensemble si touffu ?

Il semble dès l'abord qu'elle soit légitime, non seulement au milieu de celles-ci, qu'elle peut compléter, mais aussi en elle-même ; rappelons l'absence de choc observée au cours de son utilisation, son activité chez certains sujets anergiques, son innocuité relative, la possibilité de son utilisation au cours de chacune des périodes d'évolution de la maladie.

CONCLUSIONS

1° Le problème si déconcertant de la thérapeutique de la fièvre ondulante, maladie qui prend de jour en jour plus d'importance n'est pas encore résolu. La multiplicité des méthodes curatives actuellement utilisées suffirait à faire douter de la totale efficacité d'une seule.

La chimiothérapie des maladies microbiennes a pris récemment une valeur considérable à la suite de l'apparition des dérivés sulfamidés. Il était tentant d'appliquer cette méthode nouvelle de traitement aux brucelloses, nous avons essayé de préciser les résultats obtenus.

2° Le sulfamide — (1162F) — est actif « in vitro » sur le *brucella abortus*. Il est également actif « in vivo » semblant faciliter et accélérer les processus normaux de défense de l'organisme. Cependant, la guérison bactériologique semble nécessiter des doses voisines de la dose toxique.

3° L'expérimentation dans la brucellose humaine des divers dérivés sulfamidés a donné des résultats favorables, bien qu'extrêmement variables et inconsistants, toujours difficiles à apprécier. Cette variabi-

lité semble conditionnée par certains facteurs parmi lesquels il est possible d'agir :

- la dose: doses moyennes ou même assez fortes ;
- le choix d'un médicament plus actif (1162F ou 693 M. B.), ou d'un autre dérivé voisin qui montrerait une activité spécifique plus grande ;
- la précocité du diagnostic et du traitement.
- la durée de celui-ci.

4° Les accidents dus à la thérapeutique sulfamidée sont nombreux, mais généralement assez bénins. Ils ne semblent pas prendre une physionomie ni une fréquence particulière dans la fièvre ondulante. Ils nécessitent une surveillance spéciale, mais limitent assez peu les indications des sulfamides. Seuls les malades présentant une formule sanguine anormale ou une tare viscérale importante n'en pourront bénéficier.

5° Les dérivés sulfamidés pourront être utilisés dans tous les cas où la chimiothérapie semble indiquée : traitement précoces, formes graves, formes prolongées, formes anergiques.

En somme, il s'agit là d'une méthode intéressante par ses résultats, son innocuité relative, qui peut prendre place à côté des autres méthodes auxquelles on peut reprocher leur inefficacité (chimiothérapie, thérapeutiques biologiques diverses), ou leur danger (endoprotéinothérapie).

Si cette thérapeutique ne nous semble pas encore

avoir la valeur d'une chimiothérapie spécifique, les résultats déjà obtenus nous laissent espérer qu'une plus large expérimentation, avec les dérivés sulfamidés déjà connus ou d'autres corps voisins d'une activité plus grande ou plus spécifique, pourra faciliter la solution du problème actuellement si décevant de la thérapeutique de la fièvre ondulante.

Vu :

Vu :

LE DOYEN :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

TIFFENEAU.

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.



BIBLIOGRAPHIE

Généralités

- BEVAN (L. E. W.). — *Journal of Comp. Path. and Therapy*, décembre 1937.
- BUTTLE, GRAY et STEPHENSON. — Protection de la souris contre l'infection streptococcique et d'autres affections par le p. amino-benzène-sulfamide. *Lancet*, 6 juin 1936.
- CAMBESSEDÈS. — Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la Fièvre de Malte. Paris, Vigot, 1933.
- Traitement de la fièvre ondulante. Paris, Baillière, 1935.
- DARRÉ. — Un cas de fièvre de Malte guéri par injection intra-veineuse de trypaflavine. *Bull. Ac. de Médecine*, séance du 15 octobre 1928.
- DEBONO. — Traitement de la fièvre ondulante. *Lancet*, 15 février 1935.
- DOMAGK. — Contribution à l'étude des affections bactériennes. *Deutsch. Med. Wochens.*, février 1935.
- DUREL. — Essais de traitement de la blennorragie, sans soins locaux, par un nouvel agent chimiothérapique l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine, 693 M. B. *Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 16 juin 1938.
- FLEMING. — L'action antibactérienne du 2 (p. amino-benzène-sulfamido)-pyridine, sur le pneumocoque et le streptocoque in vitro. *Lancet*, 9 juillet 1938.
- FOURNEAU, TRÉFOUËL et M^{me} TRÉFOUËL, NITTI et BOVET. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du 1162 F. C. R. *Soc. Biol.*, 16 mai 1936.

- FOURNEAU. — Rapport entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique antimicrobienne des dérivés organiques du soufre. *Bull. Ac. de Méd.*, 5 octobre 1937.
- GARROD. — Chimiothérapie des infections bactériennes. *Lancet*, 14 et 21 mai 1938.
- HOARE. — Modifications bactéricides produites dans le sang humain par la sulfamidochrysoïdine et le sulfanilamide. *Lancet*, 19 mars 1938.
- HARVIER et PERRAULT (M.). — Chimiothérapie des infections bactériennes. *Paris Médical*, 3 décembre 1937.
- HORTSMANN et LEUSDEN. — Epidémiologie et Clinique de la Maladie de Bang. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 5 août 1938.
- IZAR et MASTRAJENI. — Sulla chemitherapia della infezione melitense. *Reforma med.*, 31 janvier 1927.
- KOURILSKY (R. et S.). — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 mai 1938.
- LEMIERRE. — A propos de la fièvre ondulante. *Gaz. des Hôpitaux*, 21 avril 1934.
- LEVADITI. — Réflexions sur le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des Maladies microbiennes. *Presse Médicale*, 13 avril 1938.
- LEVADITI et VAISMAN. — Action antiendotoxique de certains dérivés sulfamidés, etc. *C. R. Soc. de Biologie et de ses filiales*, 1938, p. 873.
- LISBONNE. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 17 mai 1938.
- Rapport au Congrès d'Oran, avril 1939.
- LONG, BLISS. — Le paraaminobenzène sulfamide et ses dérivés. *J. of Am. Med. Ass.*, 2 janvier 1937.
- LONG, BLISS et PEINSTONE. — *J. of Am. Med. Ass.*, 14 janvier 1939.
- NAEGELI et ROHR. — Traitement de la fièvre ondulante par le Kaüsyth. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 25 mai 1937.
- NEUMAN. — Traitement de la fièvre ondulante par la fouadine. *Lancet*, 2 mai 1936.
- OSGOOD. — *J. of Am. Med. Ass.*, 21 mai 1938.

- RAVINA. — Indications et accidents du p. aminophénylsulfamide. *Presse Médicale*, 2 mars 1938.
- ROHR. — Traitement de la maladie de Bang par le Kausyth. *Schw. Med. Woch.*, 19 septembre 1936.
- TRÉFOUËL (M. et M^{me}), NITTI et BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Ann. Méd. Chir.*, mars 1938.
- TREROTOLI. — Sulla vaccinoterapia endovenosa nelle brucellosi humane. *Terapia*, février 1936.
- VIDAL (S.). — Le traitement de la fièvre de Malte par le novar. *Paris Médical*, 1933, p. 223.
- VIOLLE. — La fièvre ondulante. Paris, Masson.
- WHITBY. — Chimiothérapie de la pneumonie et autres infections avec le 2 (p. aminobenzènesulfamido)-pyridine. *Lancet*, 28 mai 1938.
- WIEN. — La toxicité du corps 693 (M-B). *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology*, n° 2, 1938, pp. 217-224.

Les dérivés sulfamidés dans les brucelloses

- ALBEAUX-FERNET (M.) et TIFFENEAU (R.). — Un cas de brucellose parisienne, guérison par les sulfamidés azoïques. *Paris Médical*, 14 janvier 1939.
- AHRINGSMANN. — Guérison de l'infection de Bang par le prontosil. *Münch. Med. Woch.*, 5 nov. 1937.
- BERGER et SCHNETZ. — Traitement de la maladie de Bang par le prontosil. *Med. Klin.*, 30 avril 1937.
- BETHOUX (L.), GOURDON et ROCHEDIX. — Mélitococcie traitée par le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, amélioration clinique, persistance des germes dans le sang. *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 14 mai 1937.
- Fièvre ondulante guérie cliniquement et bactériologiquement par l'emploi de dérivés sulfamidés non azoïques. *Bull. et Mém. de la S. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 5 novembre 1937.
- BLUMGART. — Guérison d'un malade présentant une fièvre on-
- CHARDON

- dulante grâce au sulfanilamide. *Journal of the Am. Med. Association*, 6 août 1938.
- BRITTON. — *British Journal Experimental Pathology*, 19.140, 1938.
- CAMBESSEDES. — Communication à la Société d'Hygiène et de Médecine Tropicale. Séance du 2 février 1939.
- CHINN. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 38:732, 1938.
- CORONAT. — Sur un cas de fièvre ondulante traitée par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. *Soc. Méd. des hôp. de Lyon*, 18 février 1938.
- DALRYMPLE-CHAMPNEYS. — Traitement des brucelloses par le prontosil et les dérivés sulfamidés. *Brit. Med. Journ.*, 27 août 1938.
- DEBONO. — Traitement de l'infection à *Brucella melitensis* par le prontosil. *Brit. Med. Journ.*, 18 février 1939.
- FRANCIS. — Le sulfanilamide dans le traitement de la fièvre ondulante. *Lancet*, 26 février 1938.
- GAFFNEY. — Cinq ans d'infection par *Brucella abortus* traités par le prontosil. *Brit. Med. Journal*, 29 octobre 1938.
- GOSSART. — Un cas de fièvre ondulante guéri par le 1162 F. (in Communication de CAMBESSEDES).
- GRONÈS et GATÉ. — Sur quelques cas de mélitococcie traités par le rubiazol seul ou associé à des agents thérapeutiques spécifiques de l'affection. *Lyon Médical*, 13 novembre 1936.
- GRAVIER et BÉRARD. — Traitement de la fièvre de Malte par le benzyl-amino-benzène-sulfamide. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, séance du 22 novembre 1938.
- HALL et DUNLAP. — *Nebraska State Med. Journ.*, juillet 1938.
- HOET et ARCO. — Maladie de Bang traitée par le 1162 F. *Revue de Médecine de Louvain*, 1^{er} mai 1938.
- JULLIEN. — In Thèse de Morisot, Lyon, 1938.
- LLOYD. — Le sulfanilamide dans les infections à *Brucella abortus*. *British Medical Journal*, 15 janvier 1938.
- MANSON BAHR (P.). — Sulfamide et infection à bacilles de Bang. *Practitioner*, juin 1938.
- MATTEWS (N.). — Infection à *Brucella abortus* traitées par le sulfanilamide. *British Medical Journal*, 26 févr. 1938.

- MONTGOMERY. — *Vet. Rec.*, 50.380, 1938.
- MORISOT. — Essai sur le traitement de la fièvre ondulante.
Thèse de Médecine de Lyon, 1938.
- NEUMANN (G. Z.). — Fièvre ondulante traitée par le prontosil.
Brit. Med. Journal, 13 août 1938.
- O'REILLY. — Fièvre ondulante chez un tuberculeux. *Lancet*,
20 août 1938.
- PAGE. — Infection à *Br. abortus* traitée par le sulfanilamide.
Brit. Med. Journ., 12 mars 1938.
- PETZETAKIS. — Traitement abortif de la fièvre de Malte par
le prontosil. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*,
5 août 1938.
- PUNCH (A. L.). — Fièvre ondulante traitée par le prontosil.
Journal of Am. Med. Ass., 20 août 1938.
- RAVINA (A.). — Emploi des colorants amino-azoïques et des
dérivés de la sulfamide dans le traitement des fièvres
ondulantes. *Presse Médicale*, 4 mai 1938.
- RICHARDSON (L. A.). — Infection à *Brucella abortus* traitée
par le prontosil. *Lancet*, 26 février 1938.
- SHEPPE (W. H.). — Sulfanilamide dans l'infection à *Brucella*
abortus. *Journal of Chemotherapy*, octobre 1938.
- STERN et BLAKE. — Fièvre ondulante : son traitement par le
sulfanilamide. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 7 mai 1938.
- TANGUY (M.). — Fièvre de Malte traitée par la trypaflavine et
le 1162 F. Guérison, persistance momentanée de germes
dans le sang. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*,
11 mai 1938.
- THÉVENET. — Un cas de mélitococcie traitée par le rubiazol
per os. Terminaison favorable relativement rapide de
la maladie. *Lyon Médical*, 13 décembre 1936.
- THOMSON. — Traitement de la fièvre ondulante par la foudanine
et le prontosil. *Brit. Med. Journ.*, 29 octobre 1938.
- TRAUT et LOGAN. — Fièvre ondulante guérie par le sulfanila-
mide. *Journ. of the Am. Med. Ass.*, 17 septembre 1938.
- TOONE et JENKINS. — Brucellose traitée par sulfanilamide.
South Med. Journ., in *J. of Am. Med. Assoc.*, 18 juin
1938.
- VIOLLE. — Maladies méditerranéennes, 1939.

- WELCH, WENTWORTH et HICKLE (F. L.). — Utilisation du sulfanilamide dans le diagnostic et le traitement de la fièvre ondulante. *J. of Am. Med. Assoc.*, 16 juill. 1938.
- WILSON et MAÏER (Irène). — Le sulfanilamide dans l'infection à *Brucella abortus*. *Brit. Med. Journ.*, 18 février 1939.

